

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1940

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

**Debora BARTFELD**

Née le 3 Juillet 1908, à Sîpeniti (Roumanie)

---

# Etude sur la Vitamine K et ses indications cliniques

---

*Président* : M. COUVELAIRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE AMÉDÉE LEGRAND

93, BOULEVARD SAINT-MICHEL, 93

---

1940



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

Année 1940

N°

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT de L'UNIVERSITÉ de PARIS

(MENTION MÉDECINE)

PAR

**Debora BARTFELD**

Née le 3 Juillet 1908, à Sîpeniti (Roumanie)

---

## Etude sur la Vitamine K et ses indications cliniques

---

*Président* : M. COUVELAIRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE AMÉDÉE LEGRAND

93, BOULEVARD SAINT-MICHEL, 93

---

1940

# LE DOYEN..... TIFFENEAU.

## I. — PROFESSEURS

|                                                                   | MM.                        |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| Anatomie .....                                                    | ROUVIERE.                  |
| Physiologie .....                                                 | Léon BINET.                |
| Physique médicale .....                                           | STROHL.                    |
| Chimie médicale .....                                             | POLONOVSKI.                |
| Bactériologie .....                                               | Robert DEBRÉ.              |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale.....                 | BRUMPT.                    |
| Pathologie et thérapeutique générales.....                        | BAUDOUIN.                  |
| Pathologie médicale .....                                         | PASTEUR-VALLERY-<br>RADOT. |
| Pathologie chirurgicale .....                                     | MONDOR.                    |
| Anatomie pathologique .....                                       | LEROUX.                    |
| Histologie .....                                                  | CHAMPY.                    |
| Pharmacologie et matière médicale.....                            | TIFFENEAU.                 |
| Thérapeutique .....                                               | AUBERTIN                   |
| Hygiène et médecine préventive.....                               | TANON.                     |
| Médecine légale.....                                              | BALTHAZARD.                |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie.....                   | LEVY-VALENSI.              |
| Pathologie expérimentale et comparée.....                         | HENRI BENARD.              |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie.....                     | CHIRAY.                    |
| Clinique médicale .....                                           | ABRAMI.                    |
| » .....                                                           | FIESSINGER.                |
| » .....                                                           | LOEPER.                    |
| » .....                                                           | RATHERY.                   |
| Hygiène et clinique de la première enfance.....                   | LEREBoullet.               |
| Clinique des maladies des enfants .....                           | NOBÉCOURT.                 |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.... | LAIGNEL-LAVASTINE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....              | GOUGEROT.                  |
| Clinique des maladies du système nerveux.....                     | GUILLAIN.                  |
| Clinique des maladies infectieuses .....                          | LEMIERRE.                  |
| Clinique chirurgicale .....                                       | CUNEO.                     |
| » .....                                                           | GOSSET.                    |
| » .....                                                           | GRÉGOIRE.                  |
| » .....                                                           | LENORMANT.                 |
| Clinique ophtalmologique .....                                    | VELTER.                    |
| Clinique urologique .....                                         | CHEVASSU.                  |
| Clinique d'accouchements .....                                    | COUVELAIRE.                |
| » .....                                                           | JEANNIN.                   |
| » .....                                                           | LEVY-SOLAL.                |
| Clinique gynécologique .....                                      | MOCQUOT.                   |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....                | OMBREDANNE.                |
| Clinique thérapeutique médicale.....                              | HARVIER.                   |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                           | LEMAITRE.                  |
| Clinique thérapeutique chirurgicale.....                          | Pierre DUVAL.              |
| Clinique propédeutique .....                                      | M. VILLARET.               |
| Clinique de la Tuberculose.....                                   | TROISIER.                  |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....               | MATHIEU.                   |
| Clinique de cardiologie.....                                      | LAUBRY.                    |
| Clinique de neuro-chirurgie.....                                  | Clovis VINCENT.            |
| Assistance médico-sociale.....                                    | N...                       |
| Professeurs sans chaire .....                                     | HAZARD.                    |
| » .....                                                           | MULON.                     |
| » .....                                                           | OLIVIER.                   |
| » .....                                                           | SANNIÉ.                    |
| » .....                                                           | VERNE.                     |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

| MM.                                     |                       | MM.                   |                       |
|-----------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| AMELINE .....                           | Pathologie chirurgic. | GIROUD .....          | Histologie.           |
| BARIETY .....                           | Pathologie médicale.  | HAGUENAU .....        | Pathologie médicale.  |
| BERNARD (Etienne) .....                 | Pathologie médicale.  | HALPHEN .....         | Oto-Rhino-Laryngol.   |
| BESANÇON (Justin) .....                 | Hydrologie.           | JOANNON .....         | Hygiène.              |
| BONNET .....                            | Bactériologie.        | LACOMME .....         | Obstétrique.          |
| BOULANGER .....                         | Chimie.               | LANTUEJOL .....       | Obstétrique.          |
| BOULIN .....                            | Pathologie médicale.  | LAVIER .....          | Parasitologie.        |
| BROUET .....                            | Pathologie médicale.  | LELONG .....          | Pathologie médicale.  |
| BULLIARD .....                          | Histologie.           | LEMAIRE .....         | Pathol. expérimentale |
| CACHERA .....                           | Pathologie médicale.  | LENEGRE .....         | Pathologie médicale.  |
| CORDIER .....                           | Anatomie.             | Mlle J. LEVY.....     | Pharmacologie.        |
| COSTE .....                             | Pathologie médicale.  | MARCHAL .....         | Pathologie médicale.  |
| COUVELAIRE .....                        | Urologie.             | MENEGAUX .....        | Pathologie chirurgic. |
| DELARUE .....                           | Anat. pathologique.   | MOLLARET .....        | Pathologie médicale.  |
| DELAY .....                             | Pathologie médicale.  | MOUQUIN .....         | Pathologie médicale.  |
| DEGREZ .....                            | Physique.             | PATEL .....           | Pathologie chirurgic. |
| DESOLLE .....                           | Médecine légale.      | PETIT-DUTAILLIS ..... | Pathologie chirurgic. |
| DIGONNET .....                          | Obstétrique.          | RENARD .....          | Ophthalmologie.       |
| DOGNON .....                            | Physique.             | RICHET .....          | Physiologie.          |
| FEVRE .....                             | Pathologie chirurgic. | SENEQUE .....         | Pathologie chirurgic. |
| FUNCK .....                             | Pathologie chirurgic. | SICARD .....          | Pathologie chirurgic. |
| GALLIARD .....                          | Parasitologie.        | SOULIE .....          | Pathologie médicale.  |
| GARCIN .....                            | Pathologie médicale.  | SUREAU .....          | Obstétrique.          |
| M <sup>lle</sup> GAUTHIER-VILLARS ..... | Anat. pathologique.   | TURPIN .....          | Pathologie médicale.  |
| GAYET .....                             | Physiologie.          | WILMOTH .....         | Pathologie chirurgic. |
| DE GENNES .....                         | Pathologie médicale.  |                       |                       |

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

### POUR LE SERVICE DES EXAMENS

| MM.                 |                       | MM.                |                       |
|---------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|
| ALGLAVE .....       | Pathologie chirurgic. | LARDENNOIS .....   | Pathologie chirurgic. |
| BUSQUET .....       | Pharmacologie.        | LE LORIER .....    | Obstétrique.          |
| CHAILLEY-BERT ..... | Physiologie.          | NEVEU-LEMAIRE .... | Parasitologie.        |
| GUÉNIOT .....       | Obstétrique.          | VAUDESCAL .....    | Obstétrique.          |
| HEITZ-BOYER .....   | Pathologie chirurgic. |                    |                       |

## IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

### A TITRE PERMANENT

| MM.                 |                    | MM.                         |                        |
|---------------------|--------------------|-----------------------------|------------------------|
| ALAIQUANINE .....   |                    | BASSET .....                |                        |
| BRELE .....         |                    | BROCC .....                 |                        |
| CATHALA .....       |                    | CADENAT .....               |                        |
| CHABROL .....       |                    | GATELLIER .....             |                        |
| CHEVALLIER .....    |                    | DE GAUDART D'ALLAINES ..... | Clinique Chirurgicale. |
| DONZELOT .....      |                    | LEVEUF .....                |                        |
| HUGUENIN .....      |                    | MOULONGUET .....            |                        |
| LAROCHE (Guy) ..... | Clinique Médicale. | MOURE .....                 |                        |
| LIAN .....          |                    | QUENU .....                 |                        |
| MOREAU .....        |                    |                             |                        |
| PIEDELIEVRE .....   |                    | ECALLE .....                |                        |
| SEZARY .....        |                    | METZGER .....               | Clinique Obstétricale. |
| DUVOIR .....        |                    | PORTES .....                |                        |
| GASTINEL .....      |                    | VIGNES .....                |                        |

## V. — CHARGÉS DE COURS

### MM.

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé.. | Education physique.  |
| LEDOUX-LEBARD .....     | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....             | Stomatologie.        |
| WEIL-HALLE .....        | Puériculture.        |

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

**A MON MAITRE**

**M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE**

Membre de l'Académie de Médecine  
Professeur de Clinique Obstétricale  
à la Faculté de Médecine de Paris  
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'ac-  
cepter la présidence de cette thèse ;  
Qui incarne pour nous ce que nous avons  
le plus aimé dans ce pays : l'esprit et  
la mesure.*

A M. LE PROFESSEUR RATHERY

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital de la Pitié

Membre de l'Académie de Médecine

*Qui nous a donné le goût de la recherche  
et nous a initié à la tradition clinique  
française ; nous nous réclamerons tou-  
jours de lui.*

A M. LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

Médecin de la Salpêtrière

*Qui nous a appris à manier le nourrisson  
avec douceur et à l'alimenter d'une  
manière physiologique.*

A M. LE DOCTEUR PARAF

Médecin des Hôpitaux

*Qui m'a guidée de ses précieux conseils.  
Avec l'expression de ma vive gratitude.*

A MON MAÎTRE ET AMI  
M. LE DOCTEUR ROBERT CLÉMENT  
Médecin des Hôpitaux

*Témoignage de profonde reconnaissance  
et de sincère attachement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

ELÈVE EN PREMIER

M. LE PROFESSEUR CHIRAY  
M. LE PROFESSEUR CLAUDE  
M. LE DOCTEUR PARAF

EXTERNAT

M. LE DOCTEUR BAUMGARTNER  
M. LE DOCTEUR LESNÉ  
M. LE DOCTEUR CLÉMENT  
M. LE PROFESSEUR RATHERY  
M. LE PROFESSEUR COUVELAIRE  
M. LE DOCTEUR TOUPET  
M. LE DOCTEUR MAY  
M. LE PROFESSEUR PORTES  
M. LE DOCTEUR RIBADEAU-DUMAS

A M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LACOMME  
A M. LE DOCTEUR LOUIS RAMOND  
A M. LE DOCTEUR GUY ALBOT  
A M. ET MME LES DOCTEURS ARDOIN

AUX MIENS ET A MES AMIS

*Dans l'espoir que nous nous retrouverons  
un jour.*



## AVANT-PROPOS

Le groupe des vitamines s'est enrichi au cours des dernières années de quelques facteurs nouveaux ayant une activité spécifique, mise en évidence par l'expérimentation animale et confirmée par la clinique. L'étonnant progrès accompli en ce domaine témoigne de la place de plus en plus importante accordée aux maladies par carence.

Parmi ces principes récemment découverts, les vitamines K nous avaient paru particulièrement intéressantes, comme elles semblaient éclairer d'un jour nouveau la pathogénie et le traitement de certaines hémorragies vis-à-vis desquelles nous étions restés jusqu'ici désarmés.

Pendant plus de deux ans nous avons réuni une série de documents sur cette question, mais malheureusement ils ne sont pas tous à notre disposition à l'heure actuelle. De même, les circonstances nous ont obligé d'écourter ce travail, ne nous permettant pas de publier ici le résultat de nos expériences personnelles.

Nous étudierons :

la maladie hémorragique du poulet, avitaminose K, qui fut à l'origine de la découverte du facteur anti-hémorragique liposoluble ;

le facteur K, ses propriétés, ses sources naturelles ; quelques extraits concentrés et l'isolement des vitamines K<sub>1</sub> et K<sub>2</sub> ;

les rapports entre le facteur K et la prothrombine ; et leur double intérêt diagnostique et thérapeutique ; la détermination du temps de prothrombine ;

les syndromes cliniques comportant une tendance aux hémorragies, latente ou manifeste, attribuée à une carence en facteur K, et relevant de ce fait de l'administration préventive ou thérapeutique de cette vitamine.

# I

## LA MALADIE HÉMORRAGIQUE DU POULET UNE AVITAMINOSE K

Les constatations qui conduisirent à la découverte du facteur anti-hémorragique liposoluble furent faites par l'auteur danois H. Dam en 1929, au cours d'études biochimiques sur le métabolisme des stérols et plus spécialement sur la synthèse du cholestérol par le poulet.

Chez ces jeunes animaux, maintenus à un régime comportant de la caséine, de l'amidon, du sel, un extrait de levure et de l'huile de foie de morue, l'auteur nota fréquemment l'apparition d'hémorragies sous-cutanées, intra-musculaires et viscérales. Il y avait également une anémie moyennement importante (2 millions d'hématies au lieu de 3).

En 1931, Mac Farlane, au cours d'essais de détermination des besoins du poulet en vitamines liposolubles, remarqua des manifestations hémorragiques avec un régime comportant 70 % de riz, 15 % d'un extrait de levure, des protéines de poisson ou de la caséine ; chez une partie des animaux, nourris avec un extrait éthéré de poisson, il y eut un nombre important d'hémorragies mortelles, de

même qu'un temps de coagulation extrêmement prolongé.

En 1934, Dam et Schonheyder constatent que cette maladie hémorragique, qui, par certains côtés, ressemble au scorbut, apparaît si les poulets sont soumis à un régime carancé, même si celui-ci renferme le complexe B. L'acide ascorbique et le jus de citron sont inopérants contre ces manifestations hémorragiques et le retard de la coagulation ; il en est de même de l'huile de foie de morue.

On constate donc chez des animaux maintenus à un régime carencé, l'existence de symptômes ne disparaissant pas après l'administration de vitamines connues. Ceci implique l'existence d'un nouveau facteur alimentaire ayant le caractère de vitamine. Il sera identifié.

Dam et ses collaborateurs ; Almquist, en Californie, se consacrent à l'étude de cette question.

Peut-être leurs recherches furent-elles orientées par un travail de Horvath qui, en 1930, avait signalé l'accélération de la coagulation sanguine par les fèves de soja.

Rapidement, on observe un premier effet curatif et préventif des graines de lin et des graisses de foie de porc dans la carence du poulet. Ce facteur est liposoluble.

On découvre par la suite sa présence dans diverses plantes, notamment dans l'alfalfa et dans les épinards.

Poursuivant leurs recherches, Dam, Schonheyder et Tage-Hansen trouvent que la tendance aux hémorragies des poulets carencés, est en rapport avec une diminution du taux de la prothrombine.

Un régime est mis au point reproduisant la maladie hémorragique du poulet, en l'espace d'environ 3 semaines. Voici sa composition : caséine 10 %, extrait éthéré de foie de porc 10 %, levure sèche 15 %, saccharose 62,3 %, sels 2,7 %, huile de foie de morue 4 %.

Le degré de la carence est exprimé par le rapport suivant (Schonheyder) :

temps de coagulation du poulet normal

---

temps de coagulation du poulet carencé.

La protection conférée contre la maladie, ou la guérison du poulet carencé, servira désormais de test biologique pour l'étalonnage des préparations étudiées.

Dam (1935), Almsquist et Stokstad (1935-1936) appliquent la méthode préventive pour ces dosages biologiques ; Almquist (1937), Ansbacher (1938) et Doisy (1938) préfèrent la méthode curative.

Dam et ses collaborateurs appellent le facteur anti-hémorragique liposoluble, *vitamine K* (*Koagulationsvitamin*).

Pour mesurer l'activité des diverses préparations, Dam, Schonheyder, Dam et Glavind donnent une définition de *l'unité biologique*.

*L'unité Dam* se rapporte à une préparation spéciale d'épinards séchés, à laquelle les auteurs attribuent arbitrairement la valeur de 500 U. par gramme. L'unité Dam correspond à 2 milligrammes de cette préparation : c'est la plus petite dose quotidienne qui, au bout de 3 jours, rétablit chez le poussin carencé, un temps de coagulation normal.

D'autres définitions de l'unité biologique ont été données.

*L'unité Ansbacher* représente « la quantité minima de facteur K nécessaire au rétablissement du temps de coagulation normal en l'espace de 6 heures chez un poussin très carencé pesant 70 à 100 grammes ». L'unité Ansbacher est 20 fois plus grande que l'unité Dam.

Pour *Thayer, Doisy, etc...*, l'unité est « la quantité qui aboutit à un temps de coagulation supérieur ou égal à 10 minutes, chez 5 au moins d'un groupe de 10 poussins, maintenus à un régime carencé en facteur K, au cours des 14 jours qui suivent la sortie de la couveuse ». Cette unité est 30 fois plus grande que l'unité Dam.

## II

### LE FACTEUR K

#### a) PROPRIÉTÉS :

Le principe anti-hémorragique liposoluble étant préparé à partir de divers extraits, différentes descriptions en ont été données. Il semble s'agir d'un complexe hydrocarboné, non saturé, incolore, thermostable. Il ne renferme ni soufre, ni phosphore, ni radical OH, ni radical cétone.

Son activité est détruite par la saponification, à 100°, le brome, les agents d'oxydation, les acides forts, le chlorure d'ammonium, de même que par l'exposition prolongée aux rayons ultra-violets. Son activité est diminuée par l'anhydride acétique et l'acide cyanhydrique, réduite au tiers par la saponification à froid. Il n'est pas précipité par la digitonine. Son meilleur solvant serait l'acétone.

#### b) SOURCES NATURELLES :

On trouve la vitamine K à l'état naturel dans le règne végétal et dans le règne animal.

Il semble que sa synthèse dans la plante soit particulièrement importante, au niveau des parties exposées à la lumière : les pois poussés à l'obscurité en renferment moins que ceux germés à la lumière ; mais les parties jaunes des feuilles panachées en contiennent autant que les vertes.

Sont particulièrement riches en facteur K : les feuilles d'épinards, de luzerne, de noisetier ou de marronnier, de chou et de tomate. On trouve le facteur K dans les fruits d'églantier et dans les graines de lin et de chènevis ; les pois, le soja en renferment relativement peu ; le blé, les carottes, les pommes de terre, les navets en contiennent très peu.

Il n'y a pas de principe anti-hémorragique liposoluble dans l'huile de germes de blé et dans les champignons.

Voici, d'ailleurs, un tableau de Dam (Ztschr. f. Vitaminforsch 1938-1939) indiquant la richesse des diverses plantes en vitamine K :

UNITÉS DAM  
PAR GR. DE POIDS SEC

*Feuilles vertes de :*

|                               |           |
|-------------------------------|-----------|
| Chou blanc et chou-fleur..... | 400       |
| Epinards . . . . .            | 500       |
| Luzerne . . . . .             | 200 à 400 |

*Fruits :*

|                         |    |
|-------------------------|----|
| Fraises mûres . . . . . | 15 |
| Tomates . . . . .       | 50 |

*Graines de :*

|                      |      |
|----------------------|------|
| Tournesol . . . . .  | < 10 |
| Soja . . . . .       | 25   |
| Pois secs . . . . .  | 15   |
| Maïs jaune . . . . . | < 5  |
| Froment . . . . .    | < 5  |

*Racines de :*

|                           |      |
|---------------------------|------|
| Carottes . . . . .        | 10   |
| Pommes de terre . . . . . | < 10 |

Chez l'animal, la vitamine K existe dans la fraction insaponifiable non stérolique des graisses de foie de porc (50 U. Dam par gramme) et de poulet (moins de 8 U. par gramme). Le jaune d'œuf et le fromage renferment un peu de facteur K. Le blanc d'œuf et l'huile de foie de morue ne contiennent pas cette vitamine.

La synthèse par les bactéries est démontrée par l'augmentation du taux du facteur K dans les aliments abandonnés à l'action des agents de la putréfaction. Ainsi, la chair de poisson putréfiée est très riche en facteur K.

Almquist put découvrir des microbes riches en facteur anti-hémorragique liposoluble. Des cultures de ces germes présentent, desséchées et à poids égal, la même activité anti-hémorragique que la poudre d'alfalfa.

Dam signale qu'un extrait éthéré de colibacilles renferme 200.000 U. Dam par gramme.

Cette synthèse microbienne de la vitamine, est d'un grand intérêt. Elle explique l'effet rapide de la carence alimentaire chez le poulet dont le gros intestin est très court, et la rareté des avitaminoses K chez les mammifères.

#### c) EXTRAITS CONCENTRÉS. ISOLEMENT DE $K_1$ ET $K_2$ :

Divers extraits concentrés ont été préparés ; les premiers ont été réalisés par Dam et Almquist à partir de l'alfalfa.

Almquist (1936) mit au point une préparation concentrée à partir de l'extrait hexanique d'alfalfa ; 2 à 4 milligrammes de ce produit cristallisé, ajoutés à un kilo de nourriture, protègent le poulet contre l'avitaminose K.

Une préparation huileuse concentrée de Dam (1939), réalisée à partir de feuilles de luzerne, renfermerait 20 millions d'U. par gramme. Il s'agit d'un produit stable, huile jaunâtre, renfermant 82,2 % de carbone, 2 atomes d'oxygène et 10,7 % d'hydrogène.

La préparation d'extraits concentrés faisait déjà entrevoir la probabilité d'une identification chimique précise du ou des facteurs anti-hémorragiques liposolubles. Cet espoir ne fut point démenti. Les magnifiques recherches des biochimistes permirent, en effet, tout récemment, l'identification de la nature chimique exacte des facteurs K.

Koller (1939), retrace dans un travail récent, l'historique de ces méthodes d'identification. Les préparations concentrées de vitamine K présentaient à l'examen spectroscopique des caractères d'absorption identiques à ceux des naphtoquinones. On en conclut que le facteur K appartient au groupe des naphtoquinones, renfermant en plus un noyau phytol.

Mc Kee et ses collaborateurs réussissent à différencier la vitamine K<sub>1</sub> (isolée à partir de l'alfalfa),

de la vitamine  $K_2$  (préparée à partir de la chair de poisson). Les auteurs précisent qu'il s'agit de 1,4 naphtoquinones, un peu différentes par leurs chaînes latérales.

Binkley et ses collaborateurs concluent de leurs expériences de synthèse, que la formule exacte de la *vitamine  $K_1$*  est la suivante :

2-méthyl-3-phytyl-1,4-naphtoquinone

Ce fait est confirmé par Fieser, Campbell, Fry et Gates (1939).

Fieser et ses collaborateurs établissent la structure chimique exacte de la *vitamine  $K_2$*  en indiquant la formule suivante :

2,3-difarnésyl-1,4-naphtoquinone.

Mc Kee pense que la vitamine  $K_1$  est plus active que la vitamine  $K_2$ .

Il est évident que l'identification chimique précise ne présente pas seulement un intérêt théorique; elle facilitera le maniement thérapeutique de la vitamine, en permettant une posologie plus homogène

L'unité chimique sera appelée à succéder aux unités biologiques.

### III

#### COMPOSÉS CHIMIQUES AYANT L'ACTIVITÉ ANTI-HÉMORRAGIQUE DE LA VITAMINE K

A la suite des travaux dont nous venons de parler, on constata que les propriétés de la vitamine K s'observent dans une série de dérivés naphtoquinoniques, même en l'absence du noyau phytol.

Des articles américains, parus dans le J. Am. Chem. Soc. 1939, suggèrent que presque tous les dérivés de la 1,4-naphtoquinone, présentent l'activité de la vitamine K.

Almquist et Klose (Juin 1939) étudient le *phtiocol* synthétique pur (2-méthyl-3-oxy-1,4-naphtoquinone) et trouvent que ce corps, isolé par Anderson et Newman, en 1933, à partir du mycobactérium tuberculosis, synthétisé en 1934, possède des propriétés physiques et chimiques semblables à celles de la vitamine K pure. Les auteurs constatent que le phtiocol est moins actif que le facteur K présent dans l'alfalfa.

20 milligrammes de phtiocol, ajoutés au régime carentiel K, empêchent la maladie hémorragique du poulet.

Des recherches plus approfondies indiquent que le groupe méthyle joue un rôle important au point de vue fonctionnel.

L'expérimentation clinique de ce corps, entreprise par Smith, etc... et par Butt, Snell et Osterberg, a donné d'assez bons résultats chez des sujets hypoprothrombinémiques, mais on ne parvient pas toujours à rétablir une prothrombinémie normale.

La 2-oxy-1,4-naphtoquinone, étudiée également par Almquist et Klose, serait, d'après ces auteurs, moins active que le phthiocol.

Fieser, Bowen, Campbell, Fry et Gates trouvent la 2-allyl-1,4-naphtoquinone très active chez le poulet.

Fieser, Bowen, Campbell, etc... signalent l'activité de la 2-3-diméthyl-1,4-naphtoquinone.

Doisy aurait obtenu des résultats très satisfaisants avec la 1,4-di-hydroxy-2-méthyl-3-naphtaldéhyde, administrée par voie intraveineuse.

Les dernières publications parues paraissent confirmer l'opinion de Mac Corquodale, Binkley, Thayer et Doisy (1939), qui, après avoir expérimenté diverses naphtoquinones, pensent qu'on ne trouve que parmi les 1,4-naphtoquinones, des composés ayant l'activité de la vitamine K.

L'accord semble actuellement fait sur le point que la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone est le corps le plus actif.

Les avis étaient encore partagés il y a peu de

temps en ce qui concerne le potentiel anti-hémorragique de la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone.

Ansbacher et Fernholz estiment que ce corps est de plusieurs centaines de fois plus actif que le phtiocol et pratiquement aussi actif que la vitamine K.

Thayer, Cheney, etc... croient que le composé n'est que 100 fois plus actif que la vitamine K pure.

Almquist et Klose, qui considéraient auparavant que la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone était 10 fois moins active que leur extrait purifié d'alfalfa, reviennent sur leur opinion et confirment que l'activité de ce corps est au moins égale à celle de la vitamine K<sub>1</sub>.

Tishler et Sampson souscrivent à leur tour à l'opinion d'Ansbacher et Fernholz. Koller rapporte des succès thérapeutiques avec ce corps.

Rhoads et Fliegelman trouvent que la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone est 100 fois plus active que le phtiocol et aussi active que la vitamine K<sub>1</sub>.

#### IV

### RAPPORTS ENTRE LA PROTHROMBINE ET LA VITAMINE K

La prothrombine est une globuline qui circule dans le plasma sanguin. Il s'agit d'un complexe protéique dont la structure chimique est assez mal connue. Son rôle de ferment dans le processus de coagulation est indiqué par le schéma simple de Bordet, Morawitz et Nolf :

Prothrombine + thromboplastine + Ca = thrombine  
Fibrinogène + thrombine = fibrine.

La découverte d'un retard de la coagulation dans l'avitaminose K expérimentale fit entreprendre l'étude de tous les facteurs intervenant dans la coagulation, pour déceler l'élément affecté par la carence. Ces études devaient montrer qu'il n'existait dans les états carenciels K, ni insuffisance de fibrinogène, ni insuffisance de thrombokinasé ou de plaquettes, ni anomalie calcique.

C'est le mérite de Schonheyder d'avoir mis en évidence l'insuffisance du taux de la prothrombine plasmatique. La découverte de ce critérium humoral, constant dans l'avitaminose K, avait un intérêt

diagnostique fondamental. La mise au point de dosages du taux de la prothrombine, permet la détection d'hypoprothrombinémies latentes en l'absence de toute manifestation hémorragique. Ces dosages révélèrent l'action thérapeutique remarquable de la vitamine K dans la plupart des hypothrombinémies.

La détermination du taux de la prothrombine plasmatique nous apporte donc trois renseignements précieux :

1) Elle révèle l'hypothrombinémie, constante dans la carence en facteur K, et nous informe du degré de l'état carentiel.

2) Elle montre l'élévation du taux de la prothrombine après administration du facteur K.

3) Elle précise l'existence d'un taux de prothrombine plasmatique normal dans certains syndromes hémorragipares : thrombopénie essentielle, hémophilie, anémie aplastique ; elle délimite de ce fait le domaine des manifestations hémorragiques liées à une carence en facteur K.

Mais on ignore encore le rapport exact entre la vitamine K et la prothrombine. Les épreuves expérimentales et cliniques de ces dernières années montrent que, si la vitamine K intervient dans la synthèse de la prothrombine, ce ne peut être que d'une manière indirecte, car *in vitro* il n'y a pas de formation de prothrombine aux dépens du facteur K. On a l'im-

pression que la présence de cette substance permet à un tissu ou à un organe de fabriquer de la prothrombine. La plupart des auteurs considèrent que la synthèse de la prothrombine est assurée par le foie. Onkelinx pense que la vitamine K agit comme excitant de la cellule hépatique, lui permettant de libérer la prothrombine.

### *Méthodes de dosage de la prothrombine*

Les différentes méthodes sont basées sur la recherche de la vitesse de coagulation qu'on considère être proportionnelle au taux de la prothrombine.

1) La méthode la plus courante est celle de Quick. Voici le principe de cette technique : on détermine le temps de coagulation du plasma oxalaté, recalcifié, mélangé à un excès de thromboplastine et on ajoute du calcium.

Le temps de coagulation, appelé *temps de prothrombine*, normalement de 12 à 13 secondes, pouvant atteindre dans des cas pathologiques jusqu'à 70 secondes, représente une mesure quantitative de la concentration en prothrombine.

La description détaillée de cette méthode et des indications précises sur la manière de préparer la solution de thromboplastine, sont données dans le travail de Caroli et Lavergne (1939). Un graphique conçu par ces auteurs permet de calculer rapidement

la concentration du plasma en prothrombine, d'après le temps de prothrombine.

2) La méthode de Howell mesure le temps de coagulation du plasma oxalaté et citraté sans recours à la thromboplastine. Le temps de Howell est de 90 à 120 secondes.

3) La *microméthode*, mise au point par Kato, nous paraît particulièrement commode, notamment pour l'usage en pédiatrie, étant donné qu'elle ne nécessite qu'une petite quantité de sang (10 à 15 mm<sup>3</sup>), et permet de multiplier les dosages à volonté.

La technique est basée sur le principe de Quick, mais s'applique à l'examen de sang capillaire, prélevé par piqûre profonde de la peau du talon et oxalaté dans la proportion de 1 : 500.

A l'aide d'une micropipette, on mesure 10 mm<sup>3</sup> de sang qu'on dépose dans un petit verre de montre ; on ajoute 10 mm<sup>3</sup> d'une suspension de thromboplastine dont la puissance correspond au temps de coagulation de la prothrombine chez l'adulte normal (environ 20 secondes), et 10 mm<sup>3</sup> d'une solution de CaCl<sub>2</sub>. Agiter quelques secondes ; déterminer le temps de prothrombine en comptant les secondes à partir du moment où le dernier réactif a été ajouté, jusqu'à la prise en masse par la formation de fibrine. Tous les réactifs doivent être à la température de la chambre.

Avec cette technique, le temps de prothrombine de l'adulte normal est de 20 secondes ( $\pm$  2 secondes). En termes mathématiques, Kato résume l'interprétation des résultats de la manière suivante :

$$\frac{\text{Temps de prothrombine du sang analysé}}{\text{Temps de prothrombine d'un adulte normal}} = \text{Indice de la prothrombine}$$

Normalement, cet indice est égal à 1 ; des taux supérieurs à 1, indiquent un temps de prothrombine plus long et correspondent à une faible teneur en prothrombine.

## V

### INDICATIONS CLINIQUES.

La présence de la vitamine dans de nombreux aliments courants d'une part, la notion de synthèse de ce facteur par les microbes de la putréfaction intestinale d'autre part, faisaient difficilement concevoir l'existence d'une avitaminose K chez l'homme. Pourtant, il existe des syndromes comportant une diminution de la prothrombinémie et des tendances hémorragiques latentes ou manifestes.

Un état carentiel relevant de l'administration du facteur K, semble se produire dans les circonstances suivantes :

1) *Défaut d'apport* de la vitamine aboutissant à une carence alimentaire vraie, observée exceptionnellement (quatre cas d'avitaminose K chez des sujets polycarencés ont été rapportés par Kark et Lozner).

2) *Défaut d'absorption* intestinale du facteur K :  
soit par absence de bile dans l'intestion ou  
par présence de sels biliaires en quantité  
insuffisante ;  
soit par lésion de la muqueuse intestinale  
ou par stéatorrhée.

3) *Défaut d'utilisation* du facteur K par défaillance de la fonction de synthèse de la prothrombine, vraisemblablement en rapport avec une atteinte du parenchyme hépatique.

Quelle que soit la cause de la carence, le traitement par la vitamine K devra toujours être tenté ; mais il n'agit rapidement et remarquablement que dans les états carentiels liés à un défaut d'absorption ou à un défaut d'apport.

\*  
\*\*

L'expérimentation clinique de la vitamine a été réalisée jusqu'ici dans un nombre d'affections restreint. Nous soulignerons l'intérêt d'essais cliniques dans les maladies où l'existence d'une hypoprothrombinémie a été signalée.

I. — AFFECTIONS HÉPATO-BILIAIRES : ictères par rétention, fistules biliaires, cholécystites, angiocholites, cirrhoses, hépatites ictérigènes aiguës ou chroniques.

Quick, le premier, avait proposé le traitement de ces malades par le facteur K. L'étude du temps de prothrombine, pratiquée par de nombreux auteurs, révéla une hypoprothrombinémie marquée dans la grande majorité des cas. Il semble que tout sujet ayant un taux de prothrombine inférieur à 70 % bénéficie de l'apport de facteur K, associé à une préparation de bile chez les ictériques.

La vitamine anti-hémorragique est particulièrement utile dans l'ictère par rétention, vu la grande mortalité par hémorragies. Une statistique d'Illingworth portant sur 4.000 cas, signale que dans 13,8 % des cas, la mort doit être attribuée à l'hémorragie.

Aussi, conseille-t-on actuellement l'administration pré et post-opératoire de facteur K aux ictériques. Des observations probantes, montrant le redressement de la prothrombinémie et l'arrêt des manifestations hémorragiques, ont été publiées (Warner, Brinkhous et Smith ; Olson ; Dam et Glavind ; Stewart).

En ce qui concerne le *traitement pré-opératoire*, Butt, Snell et Osterberg adoptent la conduite à tenir que voici :

Les malades sont divisés en trois groupes :

- 1) Sujets ayant un temps de prothrombine normal : faire un traitement prophylactique pendant 3 à 5 jours ;
- 2) Malades hypoprothrombinémiques ne présentant pas d'hémorragies : le traitement est à instituer d'urgence, surtout si le temps de prothrombine est au-dessus de 50 secondes ;
- 3) Sujets ayant un temps de prothrombine prolongé et présentant des hémorragies : débarrasser le tube digestif des caillots, s'il

y a lieu, pour permettre la résorption de la vitamine ; assurer un premier apport de prothrombine par une transfusion et administrer une préparation concentrée.

Pour ce qui est de la *conduite post-opératoire*, toute élévation du temps de prothrombine commande l'administration de vitamine K, bien que, parfois, un temps de prothrombine de 90 secondes n'entraîne pas nécessairement des hémorragies.

II. — AFFECTIONS INTESTINALES : côlites ulcéreuses, polypose, fistules, sprue.

Butt, Snell et Osterberg eurent l'occasion de constater chez ces malades un temps de prothrombine de 40 à 50 secondes, s'accompagnant de manifestations hémorragiques. Un traitement par la vitamine K fut pleinement efficace.

Fanconi rapporte dans la sprue une diminution du taux de la prothrombine avec tendance aux hémorragies, et se demande si cette tendance « scorbutoïde » n'est pas en rapport avec une carence en facteur K.

III. — HYPOPROTHROMBINÉMIE DU NOUVEAU-NÉ :

Devant la fréquence de la diathèse hémorragique du nouveau-né, trouble qui avait déjà été attribué par Whipple en 1912 à une insuffisance de la prothrombine, Warner, Brinkhous et Smith entre-

prirent des dosages de prothrombine chez 21 nouveau-nés normaux et trouvèrent un taux extrêmement abaissé (14 à 39 %). D'autres auteurs, multipliant ces examens chez des nouveau-nés, arrivent à préciser que, dès la naissance, le taux de prothrombine de l'enfant est inférieur à celui de la mère (Hellman et Shettles ; Norris et Rush). Au cours des deux premiers jours de la vie, ce taux continue à fléchir pour atteindre le niveau le plus bas le troisième jour. A partir du 5<sup>e</sup> jour, l'hypothrombinémie s'améliore.

Il est curieux de constater que les incidents hémorragiques du nouveau-né (hématémèse, melaena, hémorragie du cordon, hématurie, etc...) s'observent précisément au cours de la première semaine.

L'origine de ce trouble sanguin s'explique assez mal si on ne fait pas intervenir l'hypothèse d'une carence en facteur K.

Dam et ses collaborateurs attribuent la chute de la prothrombinémie à une résorption gastro-intestinale défectueuse, à un épuisement rapide des réserves et à la faible teneur en vitamine K du lait, ce qui représente un apport alimentaire insuffisant.

La plupart des auteurs qui ont effectué ces recherches préconisent l'administration systématique de la vitamine au nouveau-né à *titre prophylactique*, et notamment avant toute intervention sanglante (circoncision, par exemple).

Certains vont même jusqu'à l'administration de la vitamine à la mère *in-partum* dans l'espoir de

diminuer la fréquence des hémorragies intra-craniennes du nouveau-né, observées quelquefois en dehors de tout traumatisme obstétrical.

A titre thérapeutique, Dam, Tage-Hansen et Plum recommandent l'administration de vitamine K dans la triade : ictère grave du nouveau-né, anémie du nouveau-né et hydropisie congénitale, l'expérimentation clinique ayant révélé un redressement rapide du taux de la prothrombine sous l'influence du traitement vitaminé.

L'expérience clinique décidera de l'utilité de la vitamine K chez le nouveau-né. Mais si l'administration prophylactique nous paraît sans inconvénient chez le nouveau-né, nous ferons quelques réserves sur l'indication de la vitamine chez la mère *in partum*. Y a-t-il intérêt à donner à une parturiente un corps qui renforce son potentiel de coagulation ? Est-ce là une mesure bien utile ? Ne risque-t-on pas de grever l'avenir immédiat de la mère ?

Nous posons ce problème, d'autant plus que certains auteurs voudraient donner à la mère *in partum* de l'héparine (antithrombine), principe fluidifiant du sang, pour éviter les risques de phlébite.



## CONCLUSIONS

1) L'avitaminose K du poulet se manifeste par des hémorragies sous-cutanées, muqueuses et intramusculaires et par un certain degré d'anémie.

Les troubles liés à une augmentation du temps de coagulation du sang sont réversibles par l'administration du facteur anti-hémorragique liposoluble, appelé par Dam, vitamine K (Koagulationsvitamin).

2) Ce principe anti-hémorragique existe à l'état naturel dans le règne végétal et dans le règne animal. Sa synthèse peut être assurée par les agents microbiens de la putréfaction.

Des extraits actifs ont été préparés à partir de feuilles d'épinards et de luzerne, à partir de foie de porc ou de la chair de poisson.

3) La réalisation de préparations concentrées a permis d'arriver à l'isolement de principes actifs. A la suite de ces travaux d'identification chimique, on distingue actuellement une vitamine K<sub>1</sub> (isolée à partir de l'alfalfa), et une vitamine K<sub>2</sub> (isolée à partir de la chair de poisson).

Nous avons indiqué leur formule exacte.

4) Une série de composés appartenant au groupe des naphtoquinones présente les vertus anti-hémorragiques du facteur K. Parmi ces corps, le phtio-col, et surtout la 2-méthyl-1,4-naphtoquinone, paraissent des plus actifs, à juger d'après l'expérimentation animale et clinique.

5) Il a été démontré que les hémorragies des états carentiels en facteur K sont en rapport avec une diminution du taux de la prothrombine du sang.

L'hypoprothrombine, décelée par des techniques de dosage, dont la microméthode de Kato et Poncher, est considérée comme indice d'une carence en facteur K.

6) L'administration de vitamine K ou de composés synthétiques possédant l'activité anti-hémorragique de ces vitamines, redresse le taux de la prothrombine, prévient ou arrête les hémorragies, à condition que le foie soit capable d'assurer la synthèse de la prothrombine.

7) Les principales indications de ce facteur chez l'adulte sont : certaines affections hépato-biliaires : ictère par rétention, fistule biliaire, cholécystite, angiocholite, hépatite ictérogène aiguë ou chronique ; certains troubles intestinaux : côlites, fistules, polypose et sprue.

8) Chez le nourrisson, la vitamine K semble être indiquée : à titre prophylactique au cours des

premiers jours de la vie contre certaines manifestations hémorragiques : méloena, hémorragie du cordon, hématurie ; à titre thérapeutique dans la triade : ictère grave du nouveau-né, anémie des nouveau-nés, anasarque congénital, et dans toutes les manifestations hémorragiques s'accompagnant d'hypoprothrombinémie.

Vu : *Le Doyen,*  
*Pour le Doyen, l'Assesseur :*  
BAUDOUIN.

Vu : *Le Président,*  
COUVELAIRE.

Vu et permis d'imprimer :  
*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
Ch. ROUSSY



## BIBLIOGRAPHIE

- Almquist H.J.* — *Nature*, 1937.  
— *J. Biol. Chem.* 120 : 1937.  
— *J. Biol. Chem.* 1938.  
*Almquist, Mecchi et Klose.* — *J. Biol. Chem.* 32 :  
nov. 1938.  
*Almquist, Mecchi et Klose.* — *J. Biol. Chem.* 125 :  
oct. 1938.  
*Almquist, Pentler et Mecchi.* — *Proc. Soc. Exp.*  
*Biol. & Med.* : avril 1938.  
*Almquist et Stokstad.* — *J. Nutrition* 12 : 1936.  
*Almquist et Stokstad.* — *J. Nutrition* 14 : sept. 1937.  
*Anderson et Newman.* — *J. Biol. Chem.* 101 et 103 :  
nov. 1938.  
*Andrus, Lord et Moore.* — *Surgery* 6 : décemb. 1939.  
*Andrus W.J. et Lord J.* — *J.A.M.A.* 114 : avril 1940.  
*Ansbacher S.* — *Science* 88 : septembre 1938.  
— *J. Nutrition* 17 : avril 1939.  
*Ansbacher et Fernholz.* — *J. Am. Chem. Soc.* 61 :  
juillet 1939.  
*Ansbacher, Fernholz et Mac Phillamy.* — *Proc. Soc.*  
*Exp. Biol. & Med.* 42 : juillet 1939.  
*Binkley, MacCorquodale, Thayer et Doisy.* — *J. Biol.*  
*Chem.* 131 : nov. 1939.  
*Bussey C.D.* — *Dallas M.J.* : août 1939.  
*Butt H.R.* — *S. Clin. North. Am.* 19 : août 1939.  
*Butt, Snell et Osterberg.* — *Proc. Staff Mayo Clin.*  
13 : nov. 1938.

- Butt, Snell et Osterberg.* — J.A.M.A. 113 : juillet 1939.
- Butt, Snell et Osterberg.* — Proc. Staff Mayo Clin. 14 : août 1939.
- Brinkhous, Smith et Warner.* — Am. J. Med. Sc. 196 : juillet 1938.
- Caroli J., Lavergne H., Lavergne B. et Bose.* — Paris Médical 2 : juillet 1939.
- Cheney G.* — J. Lab. & Clin. Med. 24 : juin 1939.
- Clark, Dixon, Butt et Snell.* — Proc. Staff Mayo Clin. 14 : juin 1939.
- Dam H.* — J. Biochem. 1935.  
— Nature 135 : avril 1935.  
— Zeitschrift für Vitaminforschung 8 : 1939.  
— Nord. Med. : août 1939.
- Dam, Geiger, Glavind, Karrer P., Karrer W. Rothschild et Salomon.* — Helv. Chem. Acta 22 : 1939.
- Dam et Glavind.* — J. Biochem. 31 : juin 1937.
- Dam et Glavind.* — Ztschr. f. Vitaminforsch. 9 : 1939.
- Dam et Glavind.* — Lancet : mars 1938.
- Dam et Lewis.* — J. Biochem. 31 : juin 1937.
- Dam et Schonheyder.* — J. Biochem. 28 : nov. 1934.
- Dam et Schonheyder.* — J. Biochem. : mai 1936.
- Dam et Schonheyder.* — Nature : avril 1935.
- Dam, Schonheyder et Tage-Hansen.* — J. Biochem. 30 : juin 1936.
- Dam, Schonheyder et Lewis.* — J. Biochem. 31 : janvier 1937.
- Dam, Tage-Hansen et Plum.* — Lancet : déc. 1939.

- Dann F.P.* — Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 42 : novembre 1939.
- Decourt, Guillaumin, Verne et Tardieu.* — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 22 : juillet 1939.
- Engel R.* — Med. Welt. 13 : janvier 1939.
- Ewing, Vandenbelt et Kamm.* — J. Biol. Chem. 131 : nov. 1939.
- Fanconi.* — D. Med. Wschr. 1938.
- Feggetter et Potter.* — Brit. Med. J. : déc. 1939.
- Ferguson et Calder.* — Am. J. Digest. Dis. : décembre 1939.
- Fernholz et Ansbacher.* — Science 90 : sept. 1939.
- Fieser, Campbell, Fry et Gates.* — J. Am. Chem. Soc. 61 : sept. 1939.
- Greaves J.D.* — Am. J. Physiol. 125 : mars 1939.
- Greene C.H. et Holtz R.* — Arch. Int. Med. 63 : avril 1939.
- Hellman et Shettles.* — Bull. Johns Hopkins Hosp. 65 : juillet 1939.
- Hult H.* — Nord. Med. : août 1939.
- Illingworth C.F.* — Lancet : mai 1939.
- Ivy et Gray.* — Internat. Abstract. Surg. : juil. 1939.
- Kark R. et Lozner E.* — Lancet : décembre 1939.
- Kato, Katsuji et Poncher H.G.* — J.A.M.A. : mars 1940.
- Koller F.* — Zentralbl. f. Chir. 66 : septembre 1939.  
— Schweiz. Med. Wschr. 69 : novembre 1939.
- Koller et Wuhrmann.* — Klin. Wschr. 18 : août 1939.
- Labignette P.* — Concours Médical : mars 1937.
- Lereboullet J.* — Paris Médical, mai 1940.

- McCay C.M.* — *J.A.M.A.* : avril 1938.
- McFie, Bacharach et Chance.* — *Brit. Med. J.* : décembre 1939.
- McKee, etc.* — *J. Biol. Chem.* : novembre 1939.
- Magath T.B.* — *Proc. Staff Mayo Clin.* 13 : fév. 1938.
- Mason et Smith.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* : mai 1939.
- Minz S.* — *Probl. Aliment. Sept.* 1937.
- Norris R. et Rush A.* — *Surg. Gyn. & Obst.* 70 : juin 1940.
- Nygaard K.* — *Acta Obstet. & Gynec. scand.* 19 : 1939.
- Onkelinx J.* — *Progrès Médical* 67 : décembre 1939.
- Olson P.F.* — *I. Iowa Soc.* : mars 1939.
- Olson et Menzel.* — *Surgery* 6 : août 1939.
- Osterberg A.E.* — *Proc. Staff Mayo Clin.* 13 : février 1938.
- Pagniez P. et Faray A.* — *Presse méd.* 45 : oct. 1937.
- Pohle F.J. et Stewart J.K.* — *Am. J. Med. Sc.* : novembre 1939.
- Quick A.J.* — *Am. J. Physiol.* 114 : janvier 1936.  
— *J.A.M.A.* 110 : mai 1938.  
— *Pennsylvania Med. J.* 43 : novembre 1939.  
— *J.A.M.A.* 114 : avril 1940.
- Quick A.J. et Grossmann A.M.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* : avril 1939.
- Quick A.J. et Grossmann A.M.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 41 : mai 1939.
- Quick, Stanley Brown et Bancroft.* — *Am. J. Med. Sc.* 190 : octobre 1935.

*Quick, Stanley Brown et Bancroft.* — J. Biol. Chem.  
109 : mai 1935.

*Rhoads J.E.* — Surgery 5 : mai 1939.

*Rhoads et Fliegelman.* — J.A.M.A. : février 1938.

*Rhoads et Panzer.* — J.A.M.A. : janvier 1939.

*Riegel, Schweitzer et Smith.* — J. Biol. Chem. 129 :  
août 1939.

*Scanlon, Brinkhous, Warner, Smith et Flynn.* —  
J.A.M.A. 112 : 1939.

*Schonheyder F.* — J. Biochem. 30 : mai 1936.

*Sharp E.A.* — J.A.M.A. 114 : février 1940.

*Shettles, Delfs et Hellmann.* — Bull. Johns Hopkins  
Hosp. 65 : nov. 1939.

*Snell A.M.* — Proc. Staff Mayo Clin. : février 1938.  
— J.A.M.A. 112 : avril 1939.

*Snell et Butt.* — J.A.M.A. 113 : décembre 1939.

*Snell, Butt et Osterberg.* — Am. J. Digest. Dis. : no-  
vembre 1938.

*Smith, Warner, Brinkhous et Seegers.* — J. Exper.  
Med. : juin 1938.

*Smith, Warner et Brinkhous.* — J. Exper. Med. 66 :  
décembre 1937.

*Smith, Ziffren, Owen et Hoffman.* — J. A. M. A. :  
juillet 1939.

*Smith, Ziffren, Owen et Hoffman.* — J.A.M.A. 113 :  
décembre 1939.

*Stewart J.D.* — Ann. Surg. 109 : avril 1939.

*Stewart et Rourke.* — New England J. Med. 221 :  
septembre 1939.

*Stewart et Rourke.* — J.A.M.A. : décembre 1939.

- Stewart, Rourke et Allen.* — *Ann. Surg.* 110 : octobre 1939.
- Tage-Hansen E.* — *J.A.M.A.* : novembre 1939.
- Thayer, Cheney, Binkley, MacCorquodale et Doisy.*  
— *J. Am. Chem. Soc.* 61 : 1939.
- Thayer, McKee, McCorquodale et Doisy.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 37 : nov. 1937.
- Thayer, McKee, McCorquodale et Doisy.* — *J. Biol. Chem.* 120 : 1938.
- Thayer, McCorquodale, Binkley et Doisy.* — *Science* 88 : sept. 1938.
- Tomaszewski et Engel.* — *Ztschr. f. Vitaminf.* 9 : 1939.
- Townsend et Mills.* — *Can. Med. Ass. J.* : août 1939.
- Waddell et Dupont Guerry.* — *J. of Ped.* : déc. 1939.
- Waddell, Dupont Guerry, Bray et Kelley.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 40 : mars 1939.
- Waddell et Dupont Guerry.* — *J.A.M.A.* : juin 1939.
- Warner, Brinkhous et Smith.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* : janv. 1938.
- Warner, Brinkhous et Smith.* — *Am. J. Physiol.* 114 : février 1936.
- Wiles H.O. et Maurer S.* — *Science* 89 : mars 1939.
- Whipple G.H.* — *Arch. Int. Med.* 9 : mars 1912.
- Ziegler, Osterberg et Hovig.* — *J.A.M.A.* 114 : avril 1940.
- Ziffren, Owen, Hoffman et Smith.* — *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* : avril 1939.
- Zuckerman, Kogut, Jacobi et Cohen.* — *Am. J. Digest. Dis.* : juillet 1939.



